

1 IAP20 Rec'd PCT/PTO 01 AUG 2006

PROCEDE DE DIFFUSION DE MOLECULES INSOLUBLES EN MILIEU
AQUEUX ET COMPOSITION METTANT EN ŒUVRE CE PROCEDE

La présente invention concerne un procédé de diffusion à travers les muqueuses de la bouche et de la gorge de molécules insolubles en milieu aqueux mais un procédé permettant aussi le passage de certains principes actifs dans le système vasculaire par le biais de la voie per-muqueuse sub-linguale. L'invention couvre
5 aussi une composition mettant en œuvre ce procédé notamment pour le traitement des affections bucco pharyngées.

A titre d'exemple, les affections inflammatoires et douloureuses de la sphère bucco pharyngée sont pénalisantes pour les patients et il est nécessaire de constater que la pharmacopée est pauvre pour apporter un soulagement rapide,
10 efficace, de durée suffisante et en limitant les effets secondaires.

Ces affections bucco pharyngées sont d'origine diverses et se développent dans la partie antérieure, sur les muqueuses du plancher et des parois de la bouche ou sur la partie postérieure, sur la muqueuse pharyngée.

La sphère bucco pharyngée étant une voie d'accès constante et privilégiée pour
15 tous les germes et substances irritantes apportés par les voies aérienne et alimentaire. Cette zone muqueuse est aussi un lieu de développement privilégié de populations bactériennes, de virus plus ou moins pathogènes justifiant un traitement des inflammations qu'ils engendrent.

Ces inflammations peuvent être plus ou moins importantes et invalidantes allant
20 de la simple sensation de gêne localisée à la présence de lésions macroscopiquement visibles du type de celles générées par les aphtoses.

De telles inflammations sont souvent dépourvues de signes cliniques majeurs comme de la fièvre ou des formations ganglionnaires.

Les traitements actuels prévoient l'utilisation de produits anti-inflammatoires et/ou antalgiques à administration locale : pulvérisations, pastilles à sucer, bains
5 de bouche.

Quant aux médicaments disponibles ils sont extrêmement limités depuis la disparition de nombreux produits à titre de médicament, c'est-à-dire des compositions ayant une Autorisation de Mise sur le Marché.

C'est ainsi que les produits comportant des associations d'enzymes, lysozyme,
10 papaine, des anesthésiques de contact ou des antibiotiques locaux ont perdu leur AMM ou vont la perdre.

En effet, de tels produits comme les anesthésiants, en masquant la douleur plutôt qu'en traitant le mal dissimulaient la réalité de l'inflammation.

Une solution consiste à recourir à des anti-inflammatoires puissants qui
15 permettent de réduire les douleurs tout en traitant aussi les inflammations associées.

De tels principes actifs sont administrés par la voie digestive avec tous les inconvénients associés.

Le principe actif doit donc être métabolisé par l'organisme induisant une
20 distribution généralisée de la molécule dans l'ensemble des organes et tissus.

Cette large diffusion est inutile pour sa plus grande part puisque pour traiter les 2% représentant la sphère bucco pharyngée, on traite 100% de l'organisme.

De fait, il apparaît plusieurs problèmes à solutionner.

Le premier est qu'il faut administrer une dose suffisante au patient tenant
25 compte de la dilution et de la dispersion dans l'organisme, pour que la partie significativement active qui atteint la zone affectée soit efficace.

Le deuxième est le temps de latence dû à la métabolisation et à la diffusion dans l'organisme avant que la molécule agisse et que le patient en ressente les bienfaits.

Le troisième résulte des conséquences qu'une telle diffusion massive de la molécule active peut provoquer dans l'organisme, conséquences qui se traduisent par des effets secondaires connus.

C'est ainsi que deux molécules connues l'ibuprofène et le kétoprofène, anti-inflammatoires très efficaces peuvent être utilisées pour traiter des affections sévères de la sphère bucco pharyngée mais ceci avec les conséquences exprimées ci-avant.

C'est ainsi que pour l'ibuprofène, on peut administrer des doses de 200 mg ou plus et pour le kétoprofène, on peut administrer des doses de 50 mg ou plus afin de tenir compte de la dilution dans l'organisme.

On sait aussi que le début de l'efficacité thérapeutique pour le patient intervient au plus tôt 45 min après la prise, correspondant au délai d'absorption digestive, de métabolisation et de diffusion tissulaire.

La concentration maximale du principe actif dans le sang est atteinte pour l'ibuprofène après 90 min et pour le kétoprofène au bout de 75 min sachant que leurs effets pharmacologiques respectifs sont d'une durée de 2 heures environ pour l'ibuprofène et de 1,5 heure pour le kétoprofène.

Quant aux effets secondaires, ils sont engendrés par la diffusion des molécules dans les compartiments vasculaires et tissulaires de l'organisme puisque ces molécules sont de nature lipophile leur conférant une forte biodisponibilité.

Ces effets se traduisent par des nausées, des vomissements, des gastralgies, des dyspepsies, des hémorragies occultes ou non, des troubles du transit des réactions d'hypersensibilité cutanées ou respiratoires, des vertiges ou céphalées ou encore des effets secondaires hépatiques, rénaux ou hématologiques.

On constate donc que les conséquences secondaires engendrées ou susceptibles de l'être par l'absorption de telles molécules sont sans commune mesure avec les douleurs et inflammations bucco pharyngées, fussent-elles invalidantes localement.

- 5 La composition selon la présente invention, donnée à titre d'exemple, a pour objet de pallier ces problèmes en agissant localement au niveau même des lésions et des inflammations avec des dosages très réduits, ne pouvant donc provoquer d'effets secondaires et en induisant un effet thérapeutique immédiat.

La composition selon l'invention à base de dérivés de la famille des aryl-
10 carboxyliques est maintenant décrite en détail en mettant en exergue les avantages induits et les solutions apportées aux problèmes posés par les thérapies actuellement proposées.

Il est à noter en préambule qu'il y a plusieurs forts préjugés à vaincre pour penser à administrer localement des dérivés de la famille des aryl-carboxyliques.

- 15 En effet, ces composés actifs sont habituellement peu solubles dans l'eau et les milieux biologiques.

Ceci induit pour la mise en œuvre de ce type de composition un procédé permettant deux effets, a priori antagonistes, la dissolution du principe actif malgré son caractère insoluble et sa diffusion active facilitée à travers les
20 tissus muqueux grâce à son caractère lipophile.

De plus, le goût des composés retenus comme exemple de mise en œuvre du procédé est totalement inacceptable, plus particulièrement l'ibuprofène, et interdit la mise en contact direct avec les organes et les muqueuses gustatives.

- Il convient donc de recourir à des formulations galéniques qui assurent une
25 diffusion lente, permettant l'usage local bucco-pharyngé et, grâce à leur parfaite dissolution, qui assurent un passage per-muqueux aisé du principe actif afin qu'il soit en mesure d'agir au niveau des lésions concernées.

Le procédé consiste à recourir à un sel de ces composés. En l'occurrence, la composition recourt à l'ibuprofène et au kétoprofène sous forme de lysinate résultant de la combinaison d'un amino-acide, la lysine, et des molécules d'ibuprofène et de kétoprofène.

- 5 Ces composés sont de type anti-inflammatoire et antalgiques périphériques. Ils agissent sur les médiateurs de l'inflammation, à savoir les enzymes tissulaires notamment les cyclo-oxygénases 1 et 2 et les prostaglandines.

Alors que les principes actifs ibuprofène et kétoprofène sont de nature lipophile, pratiquement insolubles dans l'eau, les formes de lysinates sont parfaitement

- 10 hydrosolubles.

De fait, dans le cas de la composition selon la présente invention, il se produit dans un premier temps la solubilisation dans la salive buccale et dans un second temps la liaison au sel de lysine étant faible, la dissociation rapide survient et confère de nouveau aux principes actifs leur caractère lipophile.

- 15 Ce caractère lipophile leur permet alors de franchir aisément et passivement les membranes cellulaires muqueuses, elles aussi lipidiques puisqu'elles sont constituées de phospholipides.

Ayant pénétré, ces substances induisent un blocage des médiateurs tissulaires de l'inflammation.

- 20 Ensuite, afin de maintenir le ou les principes actifs étroitement en contact avec les muqueuses concernées, celles de la sphère bucco-pharyngée, il convient de formuler ces principes actifs avec au moins un agent combiné.

Ce premier agent a pour rôle, en plus de créer un film bioadhésif sur les muqueuses, de ralentir la dissolution et la libération du principe actif dans la

- 25 salive et de le maintenir en place localement afin de limiter sa déperdition par déglutition.

De fait, ce premier agent est de type polymérique et assure simultanément à ces actions une dissolution au sein même de la matrice polymère.

Cet agent est choisi dans les familles suivantes :

1/ Dérivés cellulosiques :

- carboxy-méthyl cellulose sodique,
- hydroxy-éthyl cellulose,
- 5 - hydroxy-propyl cellulose,
- hydroxy-propyl méthyl cellulose ou promellose, ou
- carboxy-méthyl cellulose.

2/ Gommages :

- guar,
- 10 - xanthane, ou
- gomme arabique.

3/ Polymères :

- acide alginique et dérivés,
- polymère carboxy-vinyle,
- 15 - carbomère,
- macrogols,
- polyéthylène glycol,
- gélatine
- povidone, ou
- 20 - pectines.

Cet agent polymérique est intégré dans la forme galénique finale dans des proportions de l'ordre de 2 à 20%.

La forme galénique préférentielle retenue pour l'administration de cette composition est avantageusement un comprimé à sucer et à délitement lent.

- 25 A cet effet, un substrat préférentiel pour la fabrication d'un tel comprimé est un substrat soluble et très hydrophile. Par ces propriétés, sa seule présence provoque un flux osmotique en bouche qui facilite l'expression du principe actif dissous.

Ce substrat représente la grande majorité du comprimé fini.

Il est important lors de la fabrication de prévoir une très forte homogénéité de la distribution des principes actifs.

En effet, il faut éviter un apport localisé important dû à une concentration
5 résultant d'une inhomogénéité de répartition car il convient que le principe actif ait été dissous dans la fraction polymérique grâce à l'eau qu'il absorbe par ses propriétés fortement hydrophiles et non dans la cavité buccale.

Comme les polymères des familles retenues sont très avides d'eau, les principes actifs ne sont pas mis au contact direct des muqueuses et il n'y a pas de
10 résurgence du goût avant le passage per-muqueux.

De plus, une concentration trop rapide ou trop importante de principe actif libéré créerait un effet de saturation de la capacité d'absorption de la muqueuse et induirait simultanément des recristallisations des principes actifs et des ulcérations locales, ce qui est non nécessaire voire irritatif donc préjudiciable à
15 une bonne administration.

L'association du substrat à l'agent polymérique permet d'éviter ces phénomènes de saturation et de s'opposer à la recristallisation des principes actifs en assurant une dissolution lente et une imprégnation régulière des principes actifs par la muqueuse. Cette association empêche également la déglutition et
20 l'échappement par voie digestive des principes actifs.

Ainsi, l'effet conjugué du substrat et de l'agent polymérique associé exerce un double rôle de vecteur des principes actifs et de protecteur de la muqueuse contre les risques d'ulcérations des tissus mis au contact de ces mêmes principes actifs.

25 Un tel substrat sera choisi parmi la famille des carbohydrates :

- lactose
- glucose,
- saccharose,

- sorbitol,
- mannitol, et
- xylitol.

Une telle formulation galénique présente l'avantage de conférer à la composition
5 une stabilité pharmaceutique dans le temps pour les principes actifs utilisés.

On peut citer deux exemples de formulations avec l'un et l'autre des deux principes actifs préférentiels retenus.

Pour un comprimé de 1000mg :

- | | | |
|----|---------------------------|--------|
| | - lysinate d'ibuprofène : | 25 mg |
| 10 | - stéarate de magnésium : | 10 mg |
| | - talc : | 50 mg |
| | - aspartame : | 15 mg |
| | - métolose : | 70 mg |
| | - arôme : | 20 mg |
| 15 | - sorbitol : | 810 mg |

Pour un comprimé de 1000mg :

- | | | |
|----|-----------------------------|--------|
| | - lysinate de kétoprofène : | 5 mg |
| | - stéarate de magnésium : | 10 mg |
| | - talc : | 50 mg |
| 20 | - aspartame : | 15 mg |
| | - métolose : | 70 mg |
| | - arôme : | 20 mg |
| | - sorbitol : | 830 mg |

25 Un comprimé avec une telle composition est réalisable industriellement, sans précaution draconienne, de la façon suivante :

- introduire à sec les constituants dans un mélangeur à retournement, avec démottage préalable sur une grille de 1 à 2 mm de maille,

- mélanger ces constituants pendant 10 à 20 minutes pour assurer une très bonne homogénéité de répartition,
- compresser le mélange obtenu sur une presse à comprimés pour obtenir un comprimé avec un délitement, lors de la prise par le patient de l'ordre de 1 à 5 minutes, et
- conditionnement sous blister ou en tubes étanches, connus en soi.

Un tel comprimé permet d'administrer une dose réduite de principe actif, d'obtenir une dissolution régulière, lente, complète en ménageant une rémanence buccale pour un effet immédiat et directement au contact des lésions inflammatoires.

Le procédé qui vient d'être décrit n'est pas limité à l'application qui vient d'être donnée à travers deux exemples mais il trouve application plus généralement pour des molécules lipophiles apte à être administrées par voie sub-linguale per-muqueuse, plutôt à des doses inférieures à 100 mg.

Ceci permet de conserver le bénéfice de gagner les différents territoires vasculaires et tissulaires avant de subir la première dégradation/métabolisation hépatique.

On peut citer comme molécules à usage local :

- des anti-inflammatoires : bufexamac, diclofénac, flurbiprofène, acide flufénamique, indométacine, acide méfénamique, naproxène, acide niflumique, sulindac, ténoxiam, ou
- des anti-mycosiques : éconazole, fenticonazole, miconazole.

On peut citer comme molécules aptes à bénéficier du procédé pour être administrées par voie sub-linguale :

- des antalgiques morphiniques à action centrale : fentanyl
- des anti-allergiques anti-nauséeux : diphenhydramine.

De tels composés sont difficilement solubles dans l'eau et le fait de les administrer par voie per-linguale sous forme de sels, notamment de lysinate,

permet une action rapide, efficace en supprimant la dégradation liée à la phase digestive et en diminuant fortement les doses administrées.

De plus, il est possible de les combiner pour le traitement simultané de plusieurs affections ou pour des actions complémentaires d'une même affection.

REVENDEICATIONS

1. Composition de molécules de nature lipophile aptes à être diffusées en milieu aqueux, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un dérivé de la famille des aryl-carboxyliques et/ou un anti-inflammatoire de nature lipophile et/ou un anti-mycosique de nature lipophile et/ou un antalgique de type morphinique de nature lipophile et/ou un anti-allergique de nature lipophile, sous
5 forme de sels de ces molécules.

2. Composition de molécules de nature lipophile selon la revendication 1, caractérisée en ce que la molécule est un dérivé de la famille des aryl-carboxyliques associé à un substrat permettant une diffusion lente, régulière et
10 localisée à la sphère bucco-pharyngée.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le au moins un dérivé de la famille des aryl-carboxyliques et/ou l'anti-inflammatoire de nature lipophile et/ou l'anti-mycosique de nature lipophile et/ou l'antalgique de type morphinique de nature lipophile et/ou l'anti-allergique de nature lipophile
15 est associé à au moins un amino-acide.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'acide retenu est la lysine.

5. Composition selon l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent polymérique choisi parmi la famille des dérivés
20 cellulosiques, plus particulièrement carboxy-méthyl cellulose sodique, hydroxy-éthyl cellulose, hydroxy-propyl cellulose, hydroxy-propyl méthyl cellulose ou promellose, ou carboxy-méthyl cellulose.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent polymérique choisi parmi la famille
25 des gommes telles que guar, gomme arabique ou xanthane.

7. Composition pour le traitement des affections bucco pharyngées selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent polymérique choisi parmi les composés : acide alginique et dérivés, polymère carboxy-vinyle, carbomère, macrogols, polyéthylène glycols, 5 gélatine, povidone ou pectines.

8. Composition pour le traitement des affections bucco pharyngées selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend un substrat choisi parmi les carbohydrates, plus particulièrement le lactose, le glucose, le saccharose, le sorbitol, le mannitol ou le xylitol.

10 9. Comprimé incluant la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il comprend la formulation suivante :

- lysinate d'ibuprofène : 25 mg
- stéarate de magnésium : 10 mg
- talc : 50 mg
- 15 - aspartame : 15 mg
- métolose : 70 mg
- arôme : 20 mg
- sorbitol : 810 mg

20 10. Comprimé incluant la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il comprend la formulation suivante :

- lysinate de kétoprofène : 5 mg
- stéarate de magnésium : 10 mg
- talc : 50 mg
- aspartame : 15 mg
- 25 - métolose : 70 mg
- arôme : 20 mg
- sorbitol : 830 mg

11. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 8 pour la fabrication d'un médicament destiné à soigner par diffusion les affections bucco-pharyngées.

12. Utilisation du comprimé selon l'une des revendications 9 ou 10 pour
5 soigner par diffusion les affections bucco-pharyngées.

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/050062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K31/205 A61K31/192 A61K47/36 A61K47/38
A61K47/30 A61K47/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 935 961 A (DOMPE SPA) 18 August 1999 (1999-08-18) paragraph '0055!; claims 1,4	1-12
X	WO 97/26866 A (BREITENBACH JOERG ; BASF AG (DE); ROSENBERG JOERG (DE)) 31 July 1997 (1997-07-31) page 3, line 5; claim 1 page 5, line 31	1-12
X	WO 97/04808 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 13 February 1997 (1997-02-13) page 6, line 19; claim 13	1-12
X	WO 97/20572 A (SYNTHELABO ; FINIDORI CLAUDINE (FR)) 12 June 1997 (1997-06-12) page 3, lines 6-8; claims 1,2,6	1-12
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 June 2005

Date of mailing of the international search report

20/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Blott, C

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/050062

BEST AVAILABLE COPY

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 103 686 A (ROUSSEL UCLAF) 21 February 1968 (1968-02-21) claims 1,3	1-12
X	WO 02/083119 A (HUMPHREY STEPHEN PHILIP ; PANKHANIA MAHENDRA GOVIND (GB); BOOTS CO PLC) 24 October 2002 (2002-10-24) page 4, lines 24-27; claims 1,13; examples 18-23	1-12
X	WC 95/15137 A (RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY) 8 June 1995 (1995-06-08) page 12, lines 40-55; claim 1	1-12
X	EP 0 159 604 A (TOYO BOSEKI KABUSHIKI KAISHA) 30 October 1985 (1985-10-30) claims 1-8; example 8	1-12
X	WO 95/08988 A (KORSATKO, WERNER; KORSATKO, BRIGITTE; TRITTHART, WOLFRAM) 6 April 1995 (1995-04-06) example 5	1-12
X	EP 0 523 847 A (MCNEIL-PPC, INC) 20 January 1993 (1993-01-20) claims 1,6,8,15	1-12
X	WO 02/067916 A (GRUENENTHAL GMBH; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES; KUGELMANN, HEINRICH) 6 September 2002 (2002-09-06) page 37, paragraph 3; claims 1,30,32 page 18 - page 25	1-12
X	WO 98/52539 A (THE BOOTS COMPANY PLC; DAY, ANDREW; JONES, HUW, LYN; SMITH, CARL, SIMO) 26 November 1998 (1998-11-26) page 2, line 18 page 4, lines 24-27	1-12
X	WO 03/043600 A (APR APPLIED PHARMA RESEARCH SA; REINER, ALBERTO; REINER, GIORGIO) 30 May 2003 (2003-05-30) page 5, line 30; claims 1-4	1-12
X	WO 92/00725 A (FARCON AG) 23 January 1992 (1992-01-23) claims 1-10	1-12
X	EP 0 137 668 A (THE UPJOHN COMPANY) 17 April 1985 (1985-04-17) claims 1,4	1-12

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/050062

BEST AVAILABLE COPY

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0935961	A	18-08-1999	IT MI980146 A1	28-07-1999
			EP 0935961 A2	18-08-1999
			US 6069172 A	30-05-2000
WO 9726866	A	31-07-1997	DE 19602206 A1	24-07-1997
			AT 204749 T	15-09-2001
			AU 711852 B2	21-10-1999
			AU 1541697 A	20-08-1997
			BR 9707161 A	18-05-1999
			CA 2243522 A1	31-07-1997
			CN 1209741 A	03-03-1999
			DE 59704445 D1	04-10-2001
			DK 876141 T3	08-10-2001
			WO 9726866 A2	31-07-1997
			EP 0876141 A2	11-11-1998
			ES 2162237 T3	16-12-2001
			GR 3036716 T3	31-12-2001
			JP 2000503971 T	04-04-2000
			PT 876141 T	28-02-2002
			TW 394685 B	21-06-2000
			US 6251434 B1	26-06-2001
			ZA 9700515 A	22-07-1998
WO 9704808	A	13-02-1997	AU 6599196 A	26-02-1997
			CA 2227958 A1	13-02-1997
			EP 0841947 A1	20-05-1998
			ID 16159 A	11-09-1997
			JP 11510168 T	07-09-1999
			WO 9704808 A1	13-02-1997
			ZA 9606385 A	04-06-1997
WO 9720572	A	12-06-1997	FR 2742054 A1	13-06-1997
			AT 260667 T	15-03-2004
			DE 69631783 D1	08-04-2004
			EP 0865290 A1	23-09-1998
			WO 9720572 A1	12-06-1997
			JP 2000502069 T	22-02-2000
			US 6056944 A	02-05-2000
GB 1103686	A	21-02-1968	FR 1473931 A	24-03-1967
			FR 5169 M	19-06-1967
			BE 690827 A	07-06-1967
			NL 125749 C	
			NL 6617202 A	09-06-1967
WO 02083119	A	24-10-2002	EP 1377285 A1	07-01-2004
			WO 02083119 A1	24-10-2002
			US 2004204403 A1	14-10-2004
WO 9515137	A	08-06-1995	US 5578315 A	26-11-1996
			AU 1100295 A	19-06-1995
			EP 0731679 A1	18-09-1996
			JP 9506092 T	17-06-1997
			WO 9515137 A1	08-06-1995
EP 0159604	A	30-10-1985	JP 1832298 C	29-03-1994
			JP 5030808 B	11-05-1993
			JP 60215622 A	29-10-1985

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/050062

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0159604	A		JP 1504244 C	28-06-1989
			JP 60248609 A	09-12-1985
			JP 63047687 B	26-09-1988
			DE 3580384 D1	13-12-1990
			EP 0159604 A2	30-10-1985
			US 4740365 A	26-04-1988
WO 9508988	A	06-04-1995	DE 4333190 A1	30-03-1995
			AU 7808894 A	18-04-1995
			WO 9508988 A1	06-04-1995
			EP 0715515 A1	12-06-1996
EP 0523847	A	20-01-1993	CA 2068402 A1	15-12-1992
			DE 69210124 D1	30-05-1996
			DE 69210124 T2	02-10-1996
			EP 0523847 A1	20-01-1993
			ES 2089403 T3	01-10-1996
			US 5489436 A	06-02-1996
WO 02067916	A	06-09-2002	DE 10109763 A1	05-09-2002
			BR 0207726 A	27-07-2004
			CA 2439269 A1	06-09-2002
			CN 1561203 A	05-01-2005
			CZ 20032315 A3	12-11-2003
			WO 02067651 A2	06-09-2002
			WO 02067916 A2	06-09-2002
			EP 1390023 A2	25-02-2004
			HU 0303325 A2	28-01-2004
			JP 2004527491 T	09-09-2004
			MX PA03007712 A	16-03-2004
			NO 20033815 A	09-09-2003
			PL 364223 A1	13-12-2004
			SK 10612003 A3	08-01-2004
			ZA 200306529 A	21-01-2005
WO 9852539	A	26-11-1998	AT 245021 T	15-08-2003
			AU 725760 B2	19-10-2000
			AU 7916598 A	11-12-1998
			BG 103881 A	31-05-2000
			BR 9809651 A	11-07-2000
			CA 2290830 A1	26-11-1998
			CN 1255848 A ,C	07-06-2000
			CZ 9904120 A3	16-02-2000
			DE 69816440 D1	21-08-2003
			DE 69816440 T2	13-05-2004
			DK 983059 T3	03-11-2003
			WO 9852539 A1	26-11-1998
			EP 0983059 A1	08-03-2000
			ES 2202871 T3	01-04-2004
			HU 0002121 A2	28-12-2000
			ID 22949 A	16-12-1999
			IN 187837 A1	29-06-2002
			JP 2001527567 T	25-12-2001
			NO 995681 A	19-11-1999
			NZ 500664 A	26-01-2001
			PL 336624 A1	03-07-2000
			PT 983059 T	28-11-2003
			RU 2203046 C2	27-04-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/050062

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9852539	A		SK 158899 A3	16-05-2000
			TR 9902725 T2	21-02-2000
			US 6194003 B1	27-02-2001
			ZA 9804260 A	20-02-1999
WO 03043600	A	30-05-2003	EP 1312355 A1	21-05-2003
			AT 242626 T	15-06-2003
			AU 2002356685 A1	10-06-2003
			BR 0206371 A	23-12-2003
			DE 60100364 D1	31-07-2003
			DE 60100364 T2	04-12-2003
			DK 1312355 T3	06-10-2003
			WO 03043600 A1	30-05-2003
			ES 2199916 T3	01-03-2004
			PT 1312355 T	31-10-2003
WO 9200725	A	23-01-1992	IT 1243342 B	10-06-1994
			AU 8093591 A	04-02-1992
			CA 2066731 A1	14-01-1992
			DE 491897 T1	14-01-1993
			WO 9200725 A1	23-01-1992
			EP 0491897 A1	01-07-1992
			ES 2034926 T1	16-04-1993
			GR 93300021 T1	28-04-1993
EP 0137668	A	17-04-1985	BE 900481 A1	28-02-1985
			DE 3428729 A1	18-04-1985
			DE 3481035 D1	22-02-1990
			EP 0137668 A2	17-04-1985
			IT 1174649 B	01-07-1987
			JP 6047532 B	22-06-1994
			JP 60061524 A	09-04-1985